

Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión

A. Otero González

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Ourense

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):119-30

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11085

RESUMEN

El envejecimiento poblacional es un problema sociosanitario de primer orden, y se estima que, en España, la proporción de personas mayores de 65 años, en el año 2020, será del 20,2% de la población. Contrariamente a lo esperado, no existe una relación lineal entre edad y pérdida de función renal y, aproximadamente, un tercio de la población envejecida puede conservar la reserva funcional renal hasta los 80 años. Las alteraciones estructurales renales más relevantes, asociadas al envejecimiento, son la fibrosis de la íntima, la glomerulosclerosis, la atrofia tubular, la fibrosis intersticial, y los mecanismos patogénicos implicados son alteraciones genéticas, inflamación crónica y senescencia celular. Los factores de progresión y pronóstico son, esencialmente, la proteinuria y la hipertensión arterial. Los métodos actuales de estimación de la función renal son imprecisos y sería necesario introducir otros parámetros, como el cociente albúmina/creatinina (Alb/Cr) o la anemia, que expresan lesión estructural. Es muy importante ajustar la polimedicación del paciente anciano a la función renal, a fin de evitar nefrotoxicidad.

Palabras clave: Envejecimiento. Función renal. Gen Klotho. Inflamación crónica. Vitamina D. Senescencia celular.

Aging and renal function: prediction and progression mechanisms

ABSTRACT

Population aging is a health problem of first order and it is estimated that in Spain the population over 65 years in 2020 will be 20.2%. Contrary to expectations, there is no linear relationship between age and loss of renal function, and about one third of the aged population can preserve renal functional reserve to 80 years. The renal structural changes associated with aging are most relevant for intima fibrosis, glomerulosclerosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis and pathogenic mechanisms involved are genetic disorders, and chronic inflammation-cellular senescence progression and prognostic factors, essentially the proteinuria and hypertension. The current methods of estimating the renal function are imprecise, and it would be necessary to introduce other parameters such as Alb/Cr or anemia expressing structural lesion. It is very important to set the polypharmacy of elderly patients with renal function to avoid nephrotoxicity.

Keywords: *Aging. Renal function. Klotho gen. Chronic inflammation. Vitamin D. Cell senescence.*

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de los mejores cuidados sanitarios e intervenciones dietéticas y nutricionales sobre la población, el aumento de la esperanza de vida y el *envejecimiento* nos obliga a buscar alternativas para hacer frente al importante gasto económico que conlleva¹. Las proyecciones demográficas prevén que, en el año 2030 en EE.UU., los mayores de 65 años serán el 20% de la población²; en Europa, pasarán del

21% actual al 27%, en el 2022; en China, los mayores de 65 años en el año 2030 serán el 24,6% de la población; y, en España, actualmente, los mayores de 65 años son el 17,9% de la población y en el año 2020 se estima que sean el 20,2%³. Entre esta población, aproximadamente el 38% de los adultos mayores de 70 años tienen un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1,73 m², y la mayoría están entre 30 y 59 ml/min/1,73 m². En una reciente revisión sistemática⁴, la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) es del 7,2 % en la población joven y en la de mayor edad varía entre el 23,45 y el 35,7%, en función de la metodología utilizada, pero en los que tienen un FGe <30 ml/min/1,72 m² varía entre el 0,3 y el 10%. Es difícil hacer

Correspondencia: Alfonso Otero González

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario de Ourense.

Ramón Puga, 57. 32005 Ourense.

alfonso.otero.gonzalez@srgas.es

predicciones sobre la incidencia en terapia renal sustitutiva (TRS), pero siguiendo los datos del *US Data System*, la media de edad de los pacientes que comienzan la TRS es de 65 años, pero el grupo de mayor crecimiento se encuentra en los mayores de 75 años, aunque el riesgo de mortalidad en el anciano es más elevado que el de la progresión a TRS.

Clásicamente, y como consecuencia de estudios transversales, se admitía que el envejecimiento condicionaba, ineludiblemente, una disminución de la función renal, pero el *Baltimore Longitudinal Study on Aging*⁵ demostró lo contrario. En un grupo de 254 personas, seguidas durante 24 años, y en ausencia de hipertensión arterial (HTA) y otras causas de enfermedad renal, la media de descenso de CICr fue de 0,75 ml/min/año, pero un tercio de los pacientes no tenían descenso del FGe y un pequeño grupo mostraban un significativo incremento del mismo. Recientemente, Hemmelgarn, et al.⁶, en un estudio de cohortes que incluyen a 10.184 personas mayores de 66 años con seguimiento durante dos años, la media de descenso anual era de 0,8 ml/min/1,73 m² en mujeres (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,6-1,0) y 1,4 ml/min/1,72 m² (IC 95%: 1,2-1,6) en hombres. Otra serie de estudios longitudinales también demuestran que no existe una relación *lineal* entre edad y descenso del FGe⁷. En un reciente metanálisis⁸ de 5.275.957 personas/año, la edad fue la séptima causa de entrada en TRS después de proteinuria, obesidad, creatinina plasmática basal, HTA y raza.

ALTERACIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DEL RIÑÓN DEL ANCIANO

Varias líneas de evidencia sugieren que el sustrato morfológico de la ERC del anciano es una enfermedad vascular, específicamente microvascular, y en ausencia de enfermedad vascular clínica hay una estrecha asociación entre la enfermedad cardiovascular subclínica, los estadios precoces de ERC, la inflamación y la disfunción endotelial.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES

El envejecimiento se asocia con cambios estructurales y funcionales renales, no siempre fácilmente distinguibles de los cambios producidos por otros factores como la HTA, la diabetes mellitus (DM) o el tabaquismo.

Los hallazgos histológicos más relevantes son la fibrosis de la íntima, la glomeruloesclerosis, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial.

Los hallazgos de autopsias muestran cómo, en el envejecimiento, se produce una reducción del 32% de la masa renal de personas mayores de 80 años, al comparar con los

menores de 30 años, especialmente el córtex. Éste reduce su espesor, aproximadamente, un 10% por cada década a partir de los 40 años, y la incidencia de glomeruloesclerosis es del 30% en la octava década, frente a un escaso 5% en personas menores de 30 años. En la región yuxtamedular se pueden observar *bypass* entre arteriola aferente-eférente (*glomerular arteriolas*) que producen isquemia y reducen la función renal.

Las alteraciones glomerulares más destacables son la expansión de la matriz mesangial, el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la glomeruloesclerosis. En otros tipos de nefropatías glomerulares con rápido deterioro de la función renal como la nefropatía IgA, la nefropatía lúpica, la diabetes o la glomerulonefritis focal y segmentaria (FSGS), se observaron constituyentes «podocitarios» en la orina y ello hizo pensar si la alteración podocitaria frente a *depleción de podocitos* podría ser el principal agente patogénico en el desarrollo de glomeruloesclerosis. Floege, et al.⁹ creen que la glomeruloesclerosis asociada a la edad es una *enfermedad podocitaria* y otros autores¹⁰ muestran cómo ratas que no desarrollan HTA o diabetes, pero que son sometidas a dietas hipercalóricas, tienen pérdida podocitaria y expansión mesangial (figura 1).

El procedimiento fisiopatológico podría empezar con la pérdida de la carga eléctrica negativa (podocalexina) en el dominio apical del podocito, la alteración de la nefrina, gluproteína transmembrana 1 y la P-cadherina (que son el centro proteico del diafragma de filtración), la desmina, la ceruloplasmina y, finalmente, se altera la unión membrana basal del podocito (matriz extracelular [complejo alfa-beta integrina-megalina]) y se modifica el tamaño de los *poros* comenzando, así, el mecanismo básico de la proteinuria.

El mecanismo más frecuente de pérdida celular en fisiopatología renal es por apoptosis y los factores más importantes en su desarrollo son angiotensina II, hiperglucemia o radicales libres de oxígeno (ROS). Se produciría así mayor proteinuria, expansión mesangial y fibrosis. La restricción calórica podría minimizar los daños podocitarios asociados a la edad¹⁰.

En el intersticio es frecuente observar áreas de infarto, fibrosis y divertículos en el túbulo distal, precursores de quistes simples, atrofia tubular con engrosamiento de la membrana basal, *tiroidización* tubular con dilatación de la luz y depósito de material hialino intratubular. En modelos experimentales de riñón envejecido, el depósito de colágeno está asociado a expresión de genes de fibronectina y TGB-alfa.

Las alteraciones vasculares se caracterizan por fibrosis e hiperplasia de la íntima, particularmente evidente en las arterias interlobares y que, morfológicamente, puede ser indistinguible de las lesiones asociadas a HTA. Sistémicamente,

estos cambios conducen a un *engrosamiento de la íntima-media* y a arteriosclerosis.

Desde el punto de vista funcional, se asumía que el FG y el flujo plasmático renal (RPF) disminuyen con la edad y en ausencia de enfermedad renal, pero Fliser, et al.¹¹ demostraron que la reserva funcional renal (RFR) puede estar preservada hasta los 80 años. En un grupo de pacientes sanos, 15 jóvenes con edad media 26 años (rango: 23-32), creatinina sérica: 0,9 mg/dl (rango: 0,8-1,1 mg/dl) y 10 pacientes ancianos con edad media: 70 años (rango: 61-82) y creatinina sérica 0,9 mg/dl (rango: 0,7-1,1), tras la infusión de aminoácidos (1,5 mg/kg/min/8 horas), el FG medido por aclaramiento de inulina aumentó significativamente en los pacientes ancianos y jóvenes, el RPF aumentaba en el joven y en el grupo de pacientes ancianos no se modificaba y la fracción de filtración aumentó significativamente en ambos grupos, mientras que las resistencias vasculares renales (RVR) descendían en los jóvenes y no variaron en el grupo de ancianos. Presumiblemente, es consecuencia de la disminución de óxido nítrico (NO), del aumento del NOS inhibidor y de la dimetilarginina asimétrica (ADMA). Estas alteraciones hemodinámicas pueden comprometer el fenómeno de adaptación renal y aumentar la susceptibilidad ante la isquemia aguda y desarrollar con más facilidad un fracaso renal agudo.

Estas alteraciones funcionales y estructurales producen menor síntesis de eritropoyetina, 1,25 (OH) vitamina D, también un descenso del aclaramiento de insulina, aproximadamente en un 50%, pero es contrarrestado por una menor secreción pancreática, a pesar de ello, los ancianos tienen intolerancia a la glucosa. En condiciones normales, los ancianos no tienen alteraciones hidroelectrolíticas, pero, en cambio, tienen una mala adaptación a situaciones de estrés. Presentan menor secreción de renina, mayor tasa de péptido natriurético auricular, menor sensibilidad a la sed y deficiencias hemodinámicas que producen mayor circulación medular, por lo que se alteran los mecanismos de concentración-dilución y es fácil que se produzcan situaciones de hipernatremia/hiponatremia. A esto pueden colaborar diferentes fármacos que disminuyen la secreción de aldosterona, y consecuentemente, se produce hiperpotasemia. Además, son sal-sensibles por disminución de la generación de sustancias natriuréticas como PGE₂ y dopamina.

PROCESO DE ENVEJECIMIENTO RENAL

El envejecimiento está asociado con diferentes grados de reducción de la función renal, pero un 11% de los individuos que no tienen enfermedad subyacente (DM, HTA, etc.) desarrollan ERC y puede que el mecanismo esté ligado al envejecimiento propio del riñón¹². La función renal fue descrita como uno de los mayores predictores de longevidad.

Múltiples factores están implicados en el desarrollo y progresión del riñón envejecido:

1. Influencia genética.
2. Daño celular.

Influencia genética

Cada vez está más reconocido que tanto el género como los antecedentes genéticos desempeñan un papel significativo en el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal asociadas con la edad.

El género fue identificado como un fenómeno determinante en el nivel de progresión del descenso de la función renal asociado a la edad. El FG desciende gradualmente en el hombre como consecuencia del descenso del RPF, mientras que en la mujer este descenso es mucho más lento y se mantiene por encima de los 70 años. Estas diferencias, posiblemente, están condicionadas por:

1. Los estrógenos, a través de sus receptores en células renales ejercen acciones controvertidas. Mientras que la activación de los receptores alfa contribuye al desarrollo de hipertrofia glomerular y esclerosis, los beta son renoprotectores. En definitiva, los estrógenos suprimen los factores de crecimiento mesangiales y la acumulación de matriz mesangial, por lo que inhiben la esclerosis glomerular, pero su uso en la clínica humana está desaconsejado.
2. Los andrógenos son profibróticos, estimulan la matriz mesangial e inhiben metaloproteinasas.
3. El NO desciende la producción total en el hombre, tanto con la edad como en la ERC, mientras que en la mujer es mucho menor el descenso y posiblemente esté condicionado no sólo por el descenso de L-arginina en la dieta, sino también por un aumento de las tasa de ADMA. No existen diferencias por sexo en la tasa plasmática de ADMA, entre 25 y 69 años, pero en la mujer se correlaciona con la tasa de estrógenos, que aumentan la producción de su inhibidor, la dimetilarginina dimetil-aminohidrolasa (DDAH).

Los genes poseen un papel relevante en el envejecimiento, y en el análisis transcripcional de bases moleculares de riñones envejecidos¹³ se identificaron 50 genes, unos sobrexpresados, los asociados con el control el metabolismo energético vía cadena respiratoria (flavoproteína beta y NASDH deshidrogenasa), genes de inflamación y genes asociados a síntesis de matriz extracelular y reducción de genes *reguladores* del metabolismo de colágeno y de transporte tubular de electrolitos, glucosa, aminoácidos, etc.

Uno de los genes específicos asociados al envejecimiento es un gen responsable de un fenotipo de envejecimiento acelerado conocido como *Klotho*.

El gen *Klotho*, gen de cinco exones localizado en el cromosoma 13q12, mide 50 kb y se expresa esencialmente en el riñón y, en menor cuantía, en el cerebro, glándula pituitaria, paratiroides, vejiga urinaria, tejido musculoesquelético, placenta, tiroides y colon.

En las células del túbulo distal existe como una isoforma transmembrana y otra secretada¹⁴.

La isoforma *Klotho* transmembrana regula el metabolismo del fósforo (P), juntamente con FGF-23. La elevación del P, la 1,25 OH₂D₃ y la disminución del FG, generan el incremento de FGF-23, en el osteocito y en el riñón, que produce:

1. A través de su receptor FGFR1-*Klotho* disminuye la expresión del gen *Cyp27b1*, que codifica la síntesis de 1- α -hidroxilasa, enzima que sintetiza 1,25 (OH) vitamina D₃ a partir 25 OH vitamina D₃ y aumenta la expresión del gen *Cyp24* que codifica 24-hidroxilasa, la enzima que inactiva 1,25 (OH) vitamina D₃. La disminución de 1,25 (OH) vitamina D₃ reduce la absorción del P intestinal.
2. Disminuye la expresión del cotransportador NaPi-2a, disminuyendo la reabsorción del P y provocando hiperfosfatemia.
3. El FGF-23 y el *Klotho*, habida cuenta de la gran expresión de *Klotho* en glándulas paratiroides, incrementan la expresión de *Cyp27B1* y vía MAPK (*mitogen activated protein kinases*) y disminuyen la secreción de la PTH. Es posible que, en situación de hiperparatiroidismo (HPT) secundario grave, se mantenga la secreción elevada de PTH y de FGF-23, lo que puede ser debido a que el complejo *Klotho*-FGFR1c sea débil y/o las toxinas urémicas interfieran la unión FGF23 y *Klotho*-FGFR1c y, con la disminución de 1,25 (OH) vitamina D₃ que regula *Klotho*, puedan reducir la expresión de *Klotho* y colaborar en la resistencia ósea a PTH.

La isoforma *Klotho* secretada tiene funciones independientes de FGF-23 y emerge como un nuevo regulador endocrino:

1. Activa receptores tipo TRPV5 (*Transient Receptor Potential Ion Channels*), que son canales de calcio que se expresan en células tubulares renales y células epiteliales de duodeno y son responsables, por tanto, de la absorción de Ca⁺.
2. Suprime insulina/IGF-1 y aumenta la expresión de SOD2 (superóxido dismutasa), por lo que disminuye el estrés oxidativo y aumenta la síntesis de NO, por mecanismos no clarificados. A través de la supresión de insulina/IGF-1 es

posible que también tenga una acción supresora del cáncer de mama.

3. Suprime la señal Wnt (*Wnt signaling pathway*) que regula la proliferación de células madre.

Existe todavía poca información sobre los mecanismos reguladores de *Klotho*, pero se conoce que:

1. La deficiencia de *Klotho* condiciona hipogonadismo, disminución de la mineralización ósea, calcificación ectópica, deterioro cognitivo y enfisema pulmonar.
2. La sobreexpresión de *Klotho* causa resistencia al estrés oxidativo y resistencia al IGF-1.

La asociación entre deterioro de la función renal y disminución de *Klotho* ya fue demostrada al observar, en biopsias renales de pacientes con ERC, una disminución importante de *Klotho*, tanto en la isoforma secretada como en la transmembrana. Los datos experimentales muestran cómo la suplementación farmacológica de *Klotho*, en modelos murinos de ERC, logra mejorar las alteraciones minerales y la calcificación vascular, a pesar de mantener tasas plasmáticas elevadas de creatinina¹⁴.

Otros datos demuestran como la sobreexpresión de *Klotho* tiene un papel renoprotector en modelos transgénicos de ERC y disminuye la progresión de la lesión renal inducida en ratas espontáneamente hipertensas.

La disminución de expresión de *Klotho* (figura 2) en su isoforma secretada, activaría insulina/IGF-1 (inducción de apoptosis y desarrollo de cáncer) y Wnt impidiendo la codificación genética.

Otras acciones de *Klotho* son su posible papel patogénico en la disfunción endotelial y en la arteriosclerosis. Es posible que la vía *Klotho*-FGF-23 esté presente en los linfocitos CD4+ y la expresión de ambos estaría aumentada en las células mononucleares de pacientes con ERC y, a través de las vías de señalización tipo ERK y Wnt, provocaría la producción de citoquinas colaborando en el proceso de inflamación-arteriosclerosis.

En definitiva, el gen *Klotho* está altamente expresado en el riñón y desempeña un importante papel en el metabolismo Ca-P y en el proceso de envejecimiento renal y desarrollo de arteriosclerosis.

Daño celular

Los mecanismos celulares de envejecimiento y senescencia celular han sido grandes objetivos de investigación en los últimos años.

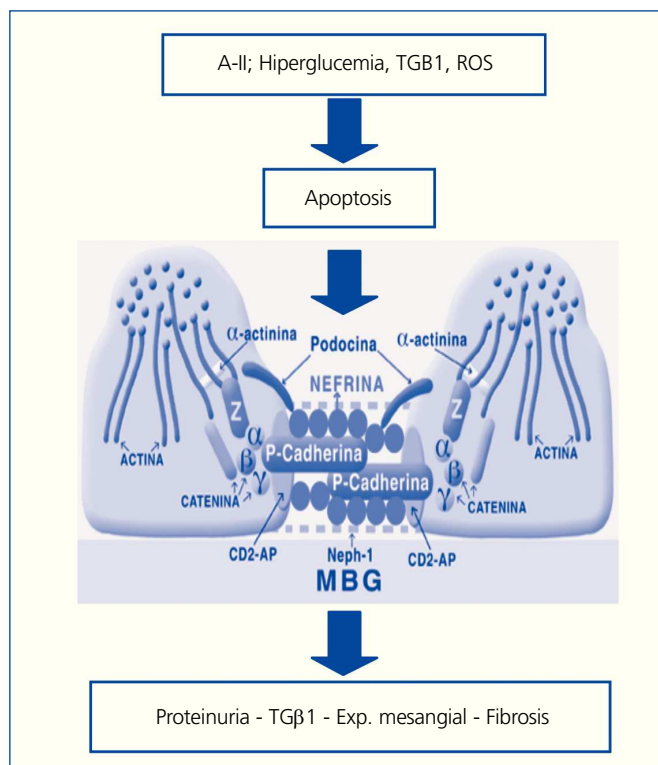


Figura 1. Podocito y factores implicados en el desarrollo de proteinuria¹⁰.

Esencialmente, el daño celular está condicionado por:

1. Inflamación crónica.
2. Senescencia celular.

Inflamación crónica (figura 2)

Los datos actuales existentes sugieren que el aumento de la edad representa un estado de inflamación de bajo grado y caracterizado por un incremento de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquinas 6 (IL-6), 1 (IL-1), receptor antagonista y proteína C reactiva (PCR). En el anciano, existe una disfunción de células T y B. Las células B generan anticuerpos con menor capacidad antigénica y las células T tienen una mayor producción de IL-17 y IL-16 y menor producción de IL-21 que las células más jóvenes. Pero es posible encontrar una *up-regulation* de citoquinas, moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) o vascular (VCAM-1), antes de la aparición de la inflamación. Asimismo, se ha detectado una mayor expresión de VCAM-1, ICAM-1, CXCL-2 y complemento (C1 y C2) en el riñón envejecido y en ausencia de infiltración por células inmunes.

Otro fenómeno que puede contribuir a esta situación es la senescencia celular (como veremos más adelante): la célula senescente (vía senescencia replicativa) secreta factores inflamatorios como IL-1, IL-6, PAI-1, ICAM-1 y TNF-alfa y las células mesangiales expresan también más ICAM-1, VCAM-1 y tienen mayor respuesta a TNF-alfa.

Un estudio sobre salud, envejecimiento y composición corporal¹⁵, en personas de 70-79 años con FGe >60 ml/min/1,73 m² y cistatina C >1 mg/l, muestra que tienen incrementos de TNF-alfa y de su receptor soluble frente a controles con cistatina C <1 mg/l, lo que sugiere que la función renal puede ser, no sólo, un marcador independiente para la inflamación sino que, además, es un proceso precoz.

El mecanismo básico del fenómeno inflamación-envejecimiento no es conocido, pero se han referido diferentes fuentes que pueden condicionar el fenómeno de la inflamación crónica.

En los receptores de membrana confluyen los diferentes *estímulos* (figura 2).

El factor nuclear κ B (NF- κ B) es el mayor regulador de la expresión de genes proinflamatorios. En los mamíferos existen cinco miembros: RelA (p65), RelB, cRel, NF κ B1 (p50) y NF- κ B2 (p52). Su activación supone la translocación desde el citoplasma al núcleo. Se activa a través de dos vías:

1. La vía clásica se activa por la unión de TNF-alfa a su receptor (TNFR1), que conduce al reclutamiento de TRADD (*TNF-receptor-associated-death-domain protein*), la cual recluta a otros factores como TRAF2 (*TNF-receptor-associated factor 2*), TRAF3 y el RIP1 (*receptor interacting protein 1*). Este último, a su vez, interacciona con IKK gamma o inhibidores de NF- κ B que fosforilizan a IKK beta e IKK alfa, degradan I κ B alfa y liberan dímeros p65-p60 del NF- κ B, migra al núcleo y regula la expresión de genes.
2. La vía alternativa es activada por diferentes señales, entre ellas por CD40, que reclutan a TRAF3, TRAF2 y un inhibidor de apoptosis 1 y 2 (cIAP1/2); éste activa la quinasa (NIK) y fosforaliza a IKK alfa y se generan los dímeros p100 y p52, que se internalizan en el núcleo y regulan la expresión de genes.

Otra vía de activación está ligada al sistema renina-angiotensina (SRAA), esencialmente a su principal péptido: la angiotensina II (A-II). Es un factor de crecimiento y, a través de su receptor AT1, produce aumento de la permeabilidad vascular, proliferación celular, producción de citoquinas y proteínas de matriz extracelular, vasoconstricción arteriolar y remodelado cardiovascular. Los AT1 están acoplados a la fosfolipasa c

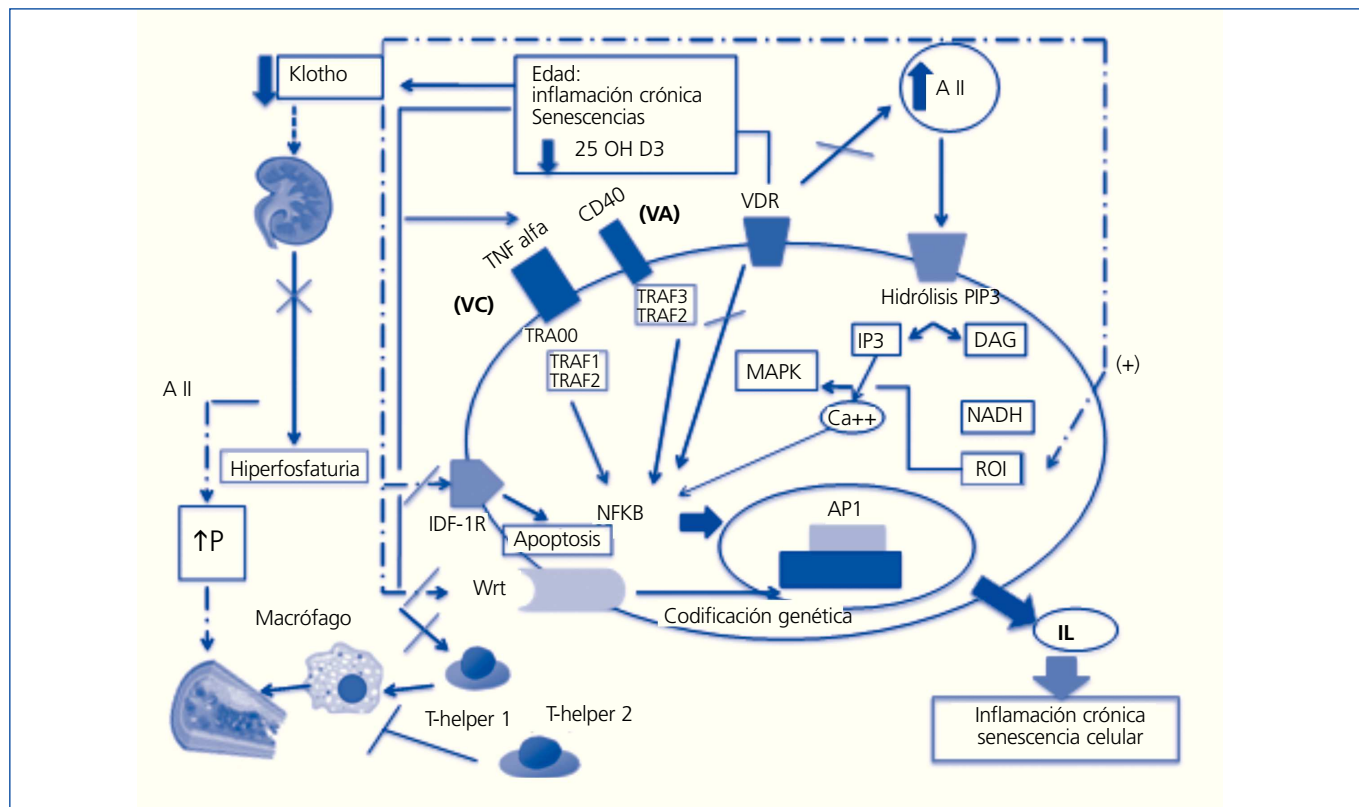


Figura 2. Integración *Klotho*-vitamina D-inflamación.

(PLC) y, a través de proteínas-G, la unión del complejo hormona-receptor se acompaña de un recambio de proteínas con actividad disfosfato de guanosa (GDP) a trifosfato de guanosa (GTP); de este modo se convierte en un activador alostérico de una cascada de enzimas celulares, como las quimasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP) y, por otro lado, la PLC, hidroliza el fosfolípido de membrana PIP₂ (fosfatidilinositol 4,5-difosfato) y genera dos productos de degradación: el inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG).

El IP₃ produce un aumento del Ca²⁺ citosólico libre y actúa como una molécula de señalización uniéndose a la calmodulina, y los complejos Ca-calmodulina activan diferentes enzimas, una de ellas, la calcineurina, responsable de la activación de NF-κB, familia de factores de transcripción que regula la expresión de citoquinas, moléculas de adhesión, angiotensinógeno, NO-sintetasa y ciclooxigenasa-2.

El DAG es muy hidrófobo y permanece dentro de la membrana, pero a través de la elevada concentración de Ca²⁺ citosólico libre, activa la PKC asociada a la membrana y ésta, a su vez, a AP1 (complejos de proteína activadora-1) y a la enzima NADH/NADP oxidasa, que inicia la génesis del estrés oxidativo.

Los ROS, formados por la hidrólisis de fosfoinosítoles de membrana, activan MAPKs vía MAP/ERK y, en el retículo endoplasmático (RE) y mediado por IRE-1, inducen activación JNK (c-Jun N-terminal kinasas). En las mitocondrias, producen la alteración de fosfolípidos, proteínas y mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt), y la disfunción de la cadena respiratoria puede acelerar el envejecimiento por estimulación de procesos celulares, como alteraciones de la señal umbral de muerte celular y senescencia celular en células madre. Los ROS también están implicados en la oxidación de las LDL, sobreproducción de moléculas de adhesión y de MCP1 (proteína quimiotáctica para monocitos, también denominada CCL-2), que interactúa con el correspondiente receptor monocitario CCR2 y desempeña un papel crítico en el reclutamiento de monocitos a través de la pared arterial.

El punto de convergencia de todas las vías es AP-1, una familia de factores de transcripción que se unen a la secuencias de ADN, contribuyendo a la expresión de genes de citoquinas y sus receptores.

Otra vía de activación y mantenimiento de la inflamación crónica es la activación, vía MAPKs vía ROS o IL-1, a través de TRAF3 y éstos, finalmente, a cPLA2. La formación de compuestos de glicación avanzada (AGE) se incrementa con la

edad y son metabolizados en el túbulo proximal y tienen una gran actividad proinflamatoria vía NFκB y MAPK.

Tanto en células endoteliales como en musculares lisas, la A-II promueve la adhesión de monocitos, vía MCP1 y su adhesión a las células endoteliales, a través del incremento en la expresión de moléculas de adhesión (P-selectina, ICAM-1, VCAM-1), perpetúa el sistema, ya que las propias células inflamatorias son capaces de sintetizar A-II y hay un aumento de la expresión de sus receptores.

Finalmente, el circuito se cierra cuando el monocito se transforma en macrófago, aumenta la expresión de receptores para LDL oxidadas y forma las células espumosas por la influencia del factor estimulante de colonias de macrófagos (m-csf), citoquina formada en la propia capa íntima inflamada. Se activan los receptores *toll-like* (TLR), iniciándose una cascada de señalización mediada por NFκB que produce la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa y de MCP-1) que perpetúan el proceso.

Existe ya una gran evidencia sobre el papel de la vitamina D (figura 2) como agente antiproliferativo y con acciones en una gran variedad de tejidos, incluyendo el renal, cardiovascular y sistema inmune¹⁶. Entre las acciones no clásicas de la vitamina D cabría, aquí, hacer mención especial a la relación entre vitamina D y ERC.

Tiene un papel relevante en la morbimortalidad de pacientes con ERC, especialmente por la afectación de la progresión de la ERC y de la coexistente enfermedad cardiovascular. Sus acciones se podrían resumir como sigue:

1. Suprime el gen de renina.
2. Inhibe la producción de linfocitos y citoquinas Th-1 proinflamatorias y activa Th-2, disminuyendo así metaloproteinasas y produce la reducción precoz de la placa de arteriosclerosis.
3. Inhibe NF-κB¹⁷.
4. Suprime la expresión de TGF-B1 y PAI-1, disminuyendo la expresión de colágeno I y III, e incrementa los factores antifibróticos BMP 2 y 7 (*Bone Morphogenic Protein*)¹⁶.
5. Regula la expresión de *Klotho*¹⁶.

La deficiencia de vitamina D se asocia con enfermedad cardiovascular¹⁸. En el estudio LURIC (*Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health*), una cohorte de 3.258 personas, de edad media 65 años y seguidas durante 7,7 años, la tasa de mortalidad fue del 22,6%, y del 62,8% por enfermedad cardiovascular (CV), y las tasas de 25 (OH) vitamina D y 1,25

(OH) vitamina D se asociaron de forma independiente con la mortalidad CV, después de ajustar por edad o por presencia de otras comorbilidades.

Se estima que las necesidades diarias de vitamina D, en función de la edad, son de 400 U/día para individuos de edades comprendidas entre 51 y 70 años y de 600 U/día para los mayores de 70 años¹⁹ y, en los diferentes estudios epidemiológicos existentes, la prevalencia de deficiencia de vitamina D es muy variable, dependiendo del patrón estándar de normalidad. Así, el 78% de las personas de edades comprendidas entre 79 y 86 años, en Suecia, presentan niveles de vitamina D <75 nmol/l; en Holanda el 51% presentan deficiencia de vitamina D (<50 nmol/l) y, en el *Framingham Heart Study*, solamente presentan deficiencia el 15%, pero con un rango inferior a <37,5 nmol/l y, en un reciente estudio canadiense, el 12,6 y el 5,7% de hombres y mujeres presentan deficiencia (<35 nmol/l), y el 50% tiene tasas subóptimas (<75 nmol/l). Por último, en un estudio realizado en 11 países europeos, el 37% de los hombres y el 47% de las mujeres presentaban 25 (OH) vitamina D₃ <30 nmol/l. Aunque no existe un consenso sobre los patrones de normalidad de vitamina D, se acepta lo siguiente:

- Hipovitaminosis D: 20-40 ng/ml o 50-100 nmol/l.
- Insuficiencia de vitamina D: 10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l.
- Deficiencia de vitamina D: <10 ng/ml o <25 nmol/l.

Senescencia celular

Los mecanismos de senescencia (figura 3a) describen un fenotipo de permanente e irreversible detección del crecimiento:

- **Senescencia replicativa y telomerasa.** La telomerasa es un complejo de proteínas del ADN, sintetizada por la ADN telomérica, y protege de la fusión cromosómica. Los telómeros disfuncionantes son cortados y conducen a la activación de p53 y, posiblemente de p16, los cuales producen detección del ciclo celular.
- **Senescencia celular realizada por otros mecanismos (STASIS: stress or aberrant signalling induced senescence).** La exposición de las células a ciertos tipos de estrés puede inducir la permanente e irreversible detección de la proliferación y producir alteraciones epigenéticas. Los reguladores o genes más conocidos son p16^{INK4a} y p19^{ARF} (ciclina dependiente de kinasa inhibidor) que se expresan más con la edad y limitan, por tanto, la reparación celular en el envejecimiento.

Las células senescentes secretan un importante grupo de citoquinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento; por ejemplo, las células mesangiales secretan ICAM-1,

VCAM-1 y responden más rápidamente a la acción proinflamatoria de TNF-alfa; de esta forma, la senescencia celular contribuye a mantener la inflamación crónica; (desde el punto de vista clínico, la medición de la longitud de la telomerasa no tiene utilidad, aunque se han detectado biomarcadores (*cathelina-related antimicrobial peptide*, *stathmin*, chitinasa) que aumentan en el plasma, en personas ancianas y sanas. También se han identificado en jóvenes con enfermedades con lesión masiva del ADN (cáncer o cirrosis hepática).

En el ya clásico estudio de Anette Melk²⁰, se evaluó el acortamiento de la telomerasa, su distribución y la relación con la edad y el FG, en muestras obtenidas de autopsias. La relación de córtex ($10,8 \pm 1,6$ kbp) y médula ($1(0,1 \pm 1,2$ kbp) ($p < 0,01$) se pierde con la edad y, como era de esperar, al aumentar la edad disminuye el FG y también la longitud de la telomerasa, aunque no significativamente. Estos hallazgos indican el acortamiento de la telomerasa con el envejecimiento, en especial en el córtex renal.

Un ejemplo de envejecimiento renal es examinar la similitud existente entre nefropatía crónica del injerto (AN), el fenotipo del riñón envejecido, ambos tienen:

1. Pérdida de función renal.
2. Pérdida de masa nefronal.
3. Morfológicamente: atrofia tubular, fibrosis intersticial y mayor expresión de p16.

Existe, entonces, evidencia de senescencia celular en AN y ERC progresiva (figuras 3b y 3c). En las biopsias, en el momento del implante, el donante de 19 años tiene menos expresión de p16 que el donante de 45 años y, en las muestras biológicas postrasplante pasados 11 y siete años, respectivamente, resulta curioso que el riñón de 30 años (donante joven) tiene más expresión de p16 que el donante viejo. La diferencia es que el riñón del donante joven envejeció 11 años y el del donante viejo sólo siete. Al medir la expresión de p16 se observa que se localiza en túbulos, glomérulos e intersticio en una tasa superior a la esperada.

La regeneración celular no es posible, ya que la capacidad de proliferación de las células epiteliales disminuye con la edad, la mayor senescencia celular, el aumento de la apoptosis (aumento de expresión de caspasas 3-8) y la disminución cuan-

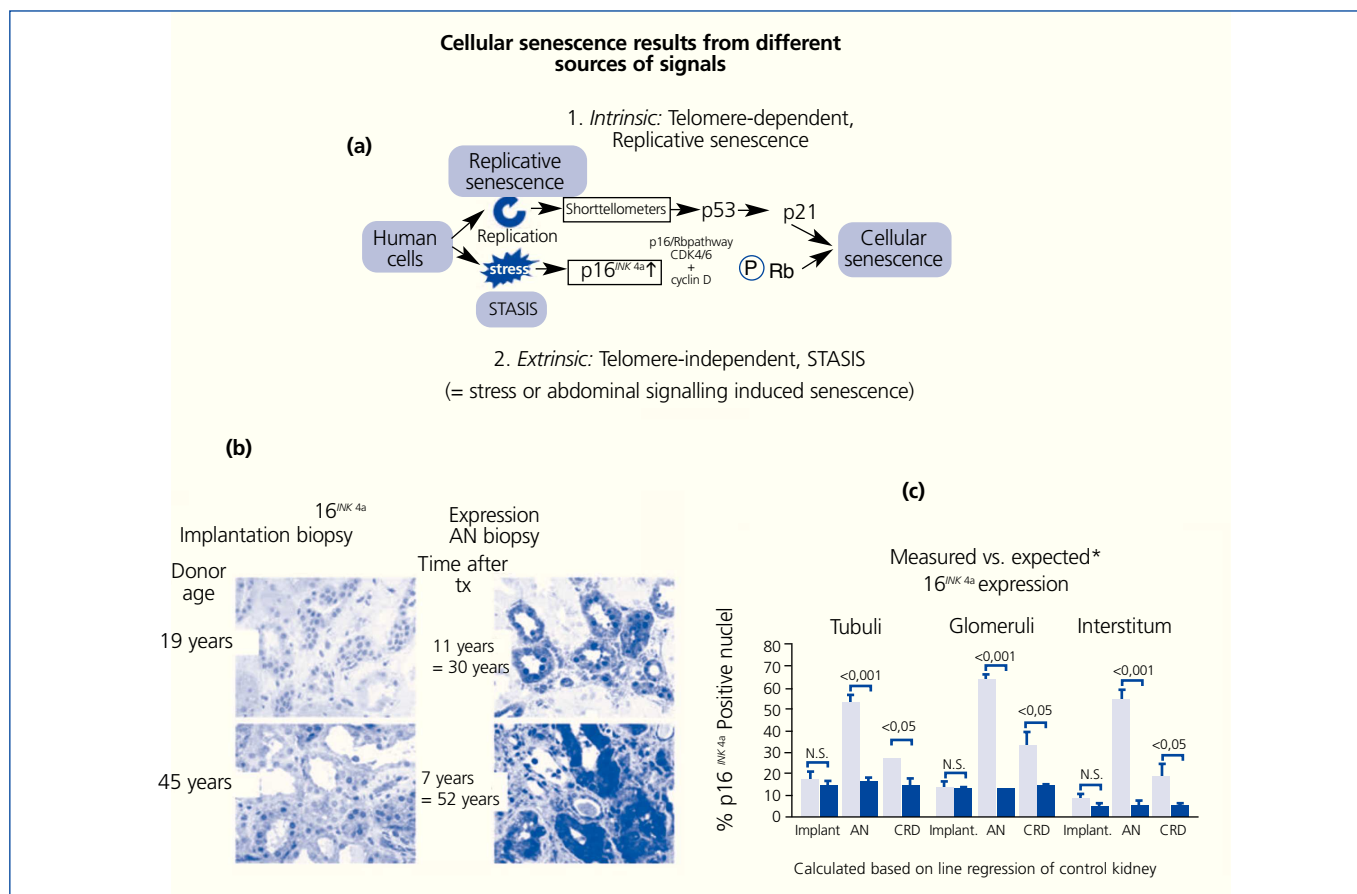


Figura 3. Mecanismos de senescencia celular²⁰.

titativa y funcional de células madre frente a progenitor de células endoteliales.

FACTORES DE PROGRESIÓN

Los factores de progresión de la ERC en el paciente anciano²¹ son los clásicos: edad, tasa previa de FG, HTA, DM, obesidad, tabaquismo o consumo de alcohol. También se incluyen otros no clásicos: factores de inflamación (hsPCR, TNF-alfa, IL-6). Además, dos situaciones especiales como la HTA y la dislipemia merecen una especial consideración.

Hipertensión arterial en el paciente anciano

Según los datos de NHANES-III, el 67% de los adultos mayores de 60 años son hipertensos y en el EPIRCE²², el 79,3% de los mayores de 65 años presentan una presión arterial >140/90 mmHg.

La edad condiciona:

1. Una disminución de la *compliance* arterial, esencialmente de la aorta. La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) aumentan de forma paralela hasta los 50 años, pero, a partir de esa edad, la PAS continúa incrementándose y la PAD desciende y aumenta la presión del pulso, lo que conlleva no sólo un mayor riesgo coronario, sino también una mayor incidencia de eventos cardiovasculares al inicio del tratamiento antihipertensivo.
2. Sensibilidad a la sal aumentada, causada por el descenso de la función renal asociado a la edad y disminución de la generación de sustancias natriuréticas (PgE₂ a dopamina).
3. Disminución de la bomba Na/K-ATP, lo que condiciona mayor tasa de sodio intracelular y reducción del intercambio Na/Ca, lo que aumenta la resistencia vascular.

En evidente que la reducción de la HTA disminuye los eventos cardiovasculares, máxime en el paciente anciano, pero hay que hacer dos consideraciones:

1. El control de la HTA disminuye la senescencia celular y la progresión de la ERC. Ratas DOCA-salt, a las cuatro y a las ocho semanas, expresaron p16 en túbulos, glomérulos e intersticio, pero después de cuatro semanas de tratamiento con triple terapia (hidroclorotiazida [HCTZ], hidralizina y reserpina) o espironolactona en dosis no antihipertensivas, se redujo el incremento de p16. Lo mismo sucede cuando se utiliza losartán en otro modelo de HTA, dependiente de renina, y su bloqueo con antagonistas de AT1²⁰.

2. El *Blood Pressure Treatment Trialists Collaboration*²³ metanálisis de 31 ensayos (n = 190.606 pacientes y media de edad de 65 años), concluye que cualquier antihipertensivo reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y esta reducción es proporcional a la disminución de la PAS. Siguiendo las alteraciones fisiopatológicas de la HTA en el paciente anciano, los fármacos de inicio, tanto en monoterapia como en terapia combinada, deberían ser tiazidas y/o calcioantagonistas y siempre bajo control con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). El patrón circadiano de HTA es el mayor predictor de eventos cardiovasculares²⁴, y el tratamiento de la HTA nocturna reduce un 61% la aparición de eventos cardiovasculares²⁵.

Dislipemia en el paciente anciano

Los ancianos presentan una mayor prevalencia de síndrome metabólico, obesidad y resistencia a insulina, HTA y dislipemia caracterizada por hipertrigliceridemia, aumento de colesterol-LDL y baja concentración de colesterol-HDL. Además, los datos obtenidos mediante tests no invasivos, como índice tobillo/brazo o engrosamiento de la íntima media medida por ecografía de troncos supraaórticos, son predictores de eventos cardiovasculares, comparados con los marcadores tradicionales. Existen datos de que la dislipemia induce mayor progresión de la ERC y una reducción del descenso del FG, en pacientes tratados con estatinas. Sin embargo, es necesario sopesar su uso en pacientes ancianos con mucha polimedición, en función de las interacciones.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y PREDICCIÓN

En el año 2002, las Guías KDOQI/NKF²⁶ establecieron el método para la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC basado en la presencia de lesión renal para los estadios 1 y 2, descenso de la función renal, medida por FGe, independientemente de la lesión del parénquima renal, y cronicidad, al menos tres meses. Fue un hito histórico en la comunidad nefrológica y el impacto de este sistema de clasificación supuso la realización de amplios estudios epidemiológicos, importantes inversiones en investigación y, al mismo tiempo, creó un importante problema sociosanitario. Los datos aportados por las sucesivas etapas del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), 1988-2000 y 1988-2004, mostraron un discreto aumento de la población en estadio 1-4, que pasó del 10% al 13%, correspondiendo a los estadios 3 el 5,4-7,7% y para los estadios 4, 0,21% al 0,35%, para los mismos periodos. No obstante, después de ajustar por la edad, la prevalencia en estadio 3 y 4 (FG < 60 ml/min/1,73 m²) no era significativa (*odds ratio* = 1,13; IC: 0,79-1,30; p = 0,07). En un estudio chino²⁷, que además de la albuminuria incluía la hematuria por la alta prevalencia

de nefropatías glomerulares en China, la prevalencia fue del 31%, frente al 38-47% en el NHANES.

Resulta evidente que la prevalencia, especialmente en el estadio 3, estaba sobrestimada y, posiblemente, debido a la *arbitrariedad* de la definición del umbral de los estadios y se justificó ya que el FG <60 ml/min/1,73 m² era un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, aunque bien es verdad que el proceso inflamatorio crónico de la ERC se establece en fases precoces. Los datos aportados por Go, et al.²⁸ demuestran que la ERC es el mayor factor de riesgo de morbilidad, pero el umbral de 45-59 ml/min/1,73 m² no aumenta el riesgo, y en el estudio PREVEND²⁹ los pacientes en estadio 3, sin proteinuria y después de ajustar por edad y sexo, tienen un RCV similar a la población sin ERC. Según O'Hara, et al.³⁰, en una cohorte de 25.833.911 personas y con una edad entre 18 y 100 años, el 20% presentaban un FG <60 ml/min/1,73 m²; de ellos, el 3% tiene una edad entre 18 y 44 años y un 49% entre 85 y 100 años, pero, aunque la reducción del FG se asocia con mayor mortalidad en todos los grupos de edad, la moderada reducción del GFR (50-59 ml/min/1,73 m²) condicionaba una mayor mortalidad en los pacientes menores de 65 años.

Frente a esta «polémica», Coresh, et al.³¹ admiten que el FGe, esencialmente en estadios 1-4, por sí solo no es un determinante del RCV, y que el FG desciende con la edad, pero, por el hecho de ser «común», no puede ser considerado como «normal», ya que el riñón del paciente anciano tiene lesiones estructurales. Sin embargo, Roderick, et al.³², en una subpoblación mayor de 75 años, han detectado una significativa asociación entre la mortalidad y el descenso del FG, en especial con FGe <30 ml/min/1,73 m²: un 8% con FG >60 ml/min/1,73 m² y un 21% cuando el filtrado es menor de 30 ml/min/1,73 m².

En consecuencia, se han aceptado diferentes sugerencias, como la subclasificación del estadio 3 en 3a: 45 a 59 y 3b: 30 a 44 ml/min/1,73 m², o incluir la edad y el género.

Bien es verdad que el MDRD tiene limitaciones, fue realizado en población con ERC y que *sobrediagnostica* en los estadios 3-4, pero la reciente definición e incorporación de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*³³ desarrollada en 16 estudios (n = 82.454), incluido MDRD y validada frente a otros 16 estudios (n = 3.896), mejora la estimación de la función renal.

A pesar de todo ello, es necesario incorporar, desarrollar y perfeccionar esta metodología en aras a un diagnóstico más precoz y exacto de la ERC.

Las fórmulas de predicción de la ERC son imprecisas, pero la nueva fórmula CKD-EPI mejora la imprecisión de MDRD, especialmente en valores entre 60 y 90 ml/min/1,73 m², y reclasifica el 44,9 y el 43,5% de pacientes con FGe de 60-89 y

30-59 ml/min/1,73 m², respectivamente, hacia valores más elevados y disminuye la prevalencia de FG estadios 3-5 del 2,7 al 1,6%, en especial en mujeres y menores de 70 años

El problema es el marcador que se utiliza. La creatinina (Cr) es el marcador más empleado, pero posee dos importantes limitaciones:

1. Es preciso que el FG se reduzca un 40% en la persona joven y un 65% en el anciano, para que la tasa plasmática de Cr comience a elevarse.
2. El paciente anciano tiene menos masa muscular, por lo que el rango de normalidad puede ser inapropiadamente elevado para esta población.

La alternativa es la cistatina C, marcador endógeno expresado en todas las células nucleadas, no es secretada, se filtra y se reabsorbe totalmente en el túbulo y posteriormente es catabolizada. Se propuso como un marcador ideal, pero, mientras que Stevens, et al.³⁴, en un amplio estudio, concluyen que la Cis C no mejora la precisión de MDRD, para Keller, et al.³⁵ es un precoz predictor de inflamación en pacientes ancianos y con GFR >60 ml/min/1,73 m².

Recientemente, en población general mayor de 15 años, se observó que la edad era más determinante que el FG, para el desarrollo de anemia³⁶ y en nuestros datos preliminares³⁷ (tabla 1), en una población anciana con una media de edad de 71,36 años (rango: 17-96), la prevalencia de ERC, estadio 3a-3b, es muy baja y estos pacientes ancianos tienen valores de hemoglobina normales, al igual que la tasa plasmática de 25 (OH) vitamina D y Alb/Cr normal. Recientemente, Tonelli, et al.³⁷ reanalizan tres bases de datos (*Alberta Kidney Disease Network, Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]* y *NHANES 1999 a 2006* [n = 474.251 adultos]) y, utilizando MDRD y Alb/Cr, reclasificaron a toda la población en función de la clasificación alternativa. El número de adultos de EE.UU. asignado a las categorías 3 y 4 fue de 3,9 millones, en comparación con los 16,3 millones que asignaba la clasificación convencional y, de este modo, es posible establecer de forma más exacta la prevalencia de ERC.

Los datos de Hallan, et al., en el estudio HUNT 2³⁹, en el que se emplea la combinación de FGe y Alb/Cr son el mejor predictor de progresión hacia la enfermedad renal terminal y superior a edad, HTA, DM o sexo. El riesgo relativo (RR) de mortalidad, combinando ambos parámetros y para eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² sin Alb/Cr, es 1,9, 2,9 con MAL y con macroalbumina el RR es 4,0.

En definitiva, un menor GFR no significa ERC y se deberían considerar, además de proteinuria, otros parámetros que definan ERC como la anemia para estructurar los diferentes estadios.

Tabla 1. Prevalencia de ERC en relación con la edad, la tasa de vitamina D, la anemia y el cociente albúmina/creatinina³⁷

	FG y alteración estructural renal			p
	Estadio 1-2	Estadio 3a	Estadio 3b	
Pacientes (%)	90,3	5,1	4,5	
Edad (años)	69,79	82,18	83,70	0,000
MDRD	86,29	53,79	37,75	0,000
CKD-EPI	87,98	68,85	46,57	0,000
Cis C	60,26	39,60	31,10	0,000
IMC (kg/m ²)	26,33	28,43	28,57	0,98
Ca (mg/dl)	9,32	9,31	9,35	0,96
P (mg/dl)	3,48	3,30	3,66	0,26
Hb (g/dl)	14,42	13,82	12,74	0,000
25 (OH) vitamina D ₃ (ng/ml)	19,48	18,33	20,42	0,79
Alb/Cr (mg/g)	15,31	34,30	43,04	0,004

Desde el punto de vista de la farmacocinética y farmacodinamia en el riñón del anciano⁴⁰, no existen datos de evidencia que modifiquen el uso clínico en este paciente y es necesario, siempre, ajustar la medicación a la función renal.

CONCLUSIONES

1. El envejecimiento no condiciona, de forma inexorable, la pérdida de función renal. La RFR se puede mantener hasta los 80 años.
2. Descenso del eFG, sin otros datos de lesión estructural, no implica ERC. Se debería establecer la clasificación de ERC, incluyendo la existencia de lesión estructural: una combinación de GFR y MAL + anemia.
3. El mecanismo patogénico parece ligado a la combinación estrés oxidativo-senescencia celular-deficiencia de *Klotho*-inflamación crónica y depleción podocitaria.
4. La proteinuria es el mayor factor de progresión y morbimortalidad cardiovascular. El control de la proteinuria y de la HTA reduce mortalidad en el paciente anciano y se debe controlar reduciendo la HTA nocturna, y la indicación terapéutica es administrar calcioantagonistas y diuréticos.
5. El objetivo, por tanto, debería ser:
 - a) Detección precoz de la ERC.
 - b) Control de los factores de progresión: proteinuria, HTA, dislipemia.

c) Ajuste de medicación al FGe.

d) Control de factores de inflamación: restricción calórica y mantener tasas adecuadas de vitamina D.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eggers PW. The aging pandemic: Demographic changes in the general and end-stage disease populations. *Semin Nephrol* 2009;29:551-4.
2. CDC. The state of Aging and Health in American 2007 Report volume 20079 Centers for Disease Control and Prevention, 2007.
3. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.ine.es.
4. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
5. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(4):278-85.
6. Hemmelgarm BR, Zhang J, Manns BJ. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69(12):2155-61.
7. Muntner P. Longitudinal measurements of renal function. *Semin Nephrol* 2009;29(6):650-7.
8. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169(4):342-50.

9. Floege J, Hackman B, Kliem V. Age-related glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in Milan normotensive rats: a podocyte disease. *Kidney Int* 1997;51:230-43.
10. Wiggins J. Podocytes and glomerular function with aging. *Semin Nephrol* 2009;29(6):587-93.
11. Fliser D, Zeler M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1371-7.
12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
13. Melk A, Mansfield ES, Hsieh SC, Hernandez-Boussard T, Grimm P, Rayner DC, et al. Transcriptional analysis of the molecular basis of human kidney aging using cDNA microarray profiling. *Kidney Int* 2005;68(6):2667-79.
14. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(10):1049-58.
15. Keller CR, Odden MC, Fried LF. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007;71(3):239-44.
16. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol* 2009;200(2):207-21.
17. Jablonsky KL, Chonchol M, Pierce GL. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57:63-9.
18. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
19. Baraké R, Weiler H, Payette H, Gray-Donald K. Vitamin D status in healthy free-living elderly men and women living in Quebec, Canada. *J Am Coll Nutr* 2010;29(1):25-30.
20. Melk A, Ramassar V, Helms LM, Moore R, Rayner D, Solez K, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(3):444-53.
21. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71(2):159-66.
22. Otero A, De Francisco ALM, Gayoso P, Gracia F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
23. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-3.
24. Fagard RH, Cellis H, Thijs L. Daytime and Nighttime blood pressure as predictor of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.
25. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27(8):1629-51.
26. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
27. Ma YC, Zuo L, Chen JH. Modified glomerular filtration rate estimating equations for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937-2944.
28. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
29. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3851-8.
30. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):846-53.
31. Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1122-5.
32. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, Nitsch DM, Hubbard RB, Fletcher AE, et al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age Ageing* 2008;37(2):179-86.
33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
34. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395-406.
35. Keller CR, Odden MC, Fried LF. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging and body composition study. *Kidney Int* 2007;71:239-44.
36. Ferrari P, Xiao J, Ukich A, Irish A. Estimation of glomerular filtration rate: does haemoglobin discriminate between ageing and true CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1828-33.
37. Otero González A, Cid M, Osorio E, Alves Pérez MT. Prevalencia de enfermedad renal crónica en una población envejecida. Resúmenes XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología [abstract 240]; p. 64. Granada, 2010.
38. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Alberta Kidney Disease Network. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154(1):12-21.
39. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333(7577):1047.
40. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):314-27.